

PRODUCTION OF GRANULAR AND CELLULAR CHITOSAN DERIVATIVE HAVING SULFONE GROUP

Patent number: JP2229832
Publication date: 1990-09-12
Inventor: FUJITA HIROYUKI; ITOYAMA MITSUNORI
Applicant: FUJI SPINNING CO LTD
Classification:
- **international:** B01J39/22; C08H5/00
- **european:**
Application number: JP19890051091 19890303
Priority number(s): JP19890051091 19890303

[Report a data error here](#)

Abstract of JP2229832

PURPOSE:To obtain a derivative capable of providing an exchange resin, etc., stable within the whole pH range and having a high strength and desired sulfone groups by dissolving low-molecular weight chitosan into an acidic aqueous solution, dripping the resultant solution into a basic solution, coagulating the above-mentioned aqueous solution, then acetylating, crosslinking and sulfonating the obtained product. **CONSTITUTION:**Low-molecular weight chitosan is dissolved in an acidic aqueous solution and the obtained aqueous solution is then dripped into a basic solution and coagulated to a provide granular and cellular chitosan, which is subsequently acetylated with acetic anhydride, crosslinked with a diepoxy and then sulfonated with N,N'-dimethylformamide-sulfur trioxide complex in the N,N'- dimethylformamide to afford a granular cellular chitosan derivative having sulfone groups. The deacetylation degree is $\leq 10\%$, preferably $\leq 5\%$ in the course of the reaction.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平2-229832

⑤ Int. Cl.⁵C 08 H 5/00
B 01 J 39/22

識別記号

NVF

庁内整理番号

8215-4J
8017-4G

⑬ 公開 平成2年(1990)9月12日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全6頁)

⑭ 発明の名称 スルホン基を有する粒状多孔質キトサン誘導体の製造方法

⑮ 特 願 平1-51091

⑯ 出 願 平1(1989)3月3日

⑰ 発 明 者 藤 田 裕 之 静岡県駿東郡小山町藤曲54-1
 ⑰ 発 明 者 糸 山 光 紀 静岡県駿東郡小山町小山129-1
 ⑰ 出 願 人 富士紡績株式会社 東京都中央区日本橋人形町1丁目18番12号
 ⑰ 代 理 人 弁理士 大野 克躬 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

スルホン基を有する粒状多孔質キトサン誘導体の製造方法

2. 特許請求の範囲

1. 低分子量キトサンを酸性水溶液に溶解し、該溶液を塩基性溶液中に落下、凝固させた粒状多孔質キトサンを無水酢酸によりアセチル化後、ジエボキシで架橋し、次いでN,N'-ジメチルホルムアミド中でN,N'-ジメチルホルムアミド-三酸化イオウ複合体によりスルホン化することを特徴とするスルホン基を有する粒状多孔質キトサン誘導体の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

【産業上の利用分野】

本発明はスルホン基を有する粒状多孔質キトサン誘導体の製造方法に関し、イオン交換樹脂、クロマトグラフィー用担体等に好適な粒状多孔質キトサン誘導体を提供するものである。

【従来の技術】

キトサンのスルホン化法については従来から多くの文献等に記載があり、例えばエム・エル・ウォルフロム(M.L. Wolforn)等の方法(J. Am. Chem. Soc., 81, 1764(1958))では、フレーク状のキトサンをピリジン中クロルスルホン酸で反応させるか、もしくはN,N'-ジメチルホルムアミド中N,N'-ジメチルホルムアミド-三酸化イオウ複合体による反応により、N,O-スルホン化物を得ている。又、ナガサワ等(Chem. Pharm. Bull., 20, 157(1972))は濃硫酸によるN-スルホン化を、特開昭60-20362号は硫酸及びクロルスルホン酸との混合物によりβ-D-(1→4)-グルコサミンサブユニットのC-6位の水酸基へのO-スルホン化物を得ることを開示している。また粒状多孔質キトサン誘導体については、特開昭63-274457号でヘキサメチレンジイソシアネート等で架橋後ピリジン中クロルスルホン酸でN,O-スルホン化することが開示されている。しかし、かかる従来方法によると、フレーク状或いは粉末キトサンにスルホン化を行なうと親水性が増大するため、水に可溶性となり

担体としての使用は不適当である。また特開昭63-274457号の粒状多孔質キトサン誘導体のスルホン化物においては架橋を行っているが、スルホン基導入量の増加に伴う担体の劣化が起り、所望の高強度を有し、しかも高スルホン基導入量を持つ、性能の良い担体を得る事ができなかった。

【発明が解決しようとする課題】

キトサンは蟻酸、酢酸、ジクロル酢酸等の水溶液に対して可溶性であるため、低pH域では担体として使用できず、安定に使用できる範囲は狭いものとなっている。又、フレーク状或いは粉末キトサンをスルホン化すると親水性が増大するため、導入するスルホン基の量を極度に少なくしなければ担体として利用しうる水不溶性のスルホン化物を得る事ができなかった。

特開昭63-274457号で開示した粒状多孔質キトサン誘導体のスルホン化においては、架橋剤のヘキサメチレンジイソシアネート等により架橋しているため全pH領域における安定性を得る事はできたが、スルホン基導入量の増加に伴う水溶性の増

加とこれによる強度の劣化が起り、スルホン基が高導入量となると共にキトサン誘導体が水に膨潤溶解し、粒状を維持するのが困難となる欠点があった。また、該方法で用いられているスルホン化剤であるクロルスルホン酸は反応性が高いため、所望のスルホン基導入量を有する担体を得る事が甚だ難しく、同時に再現性にも乏しい欠点があった。更に、スルホン基導入条件として比較的高温下(100℃)で長時間反応させるため担体が劣化し易く、そしてキトサン中のアミノ基がスルホン基導入後においてもかなりの割合で残存するため、陽イオン交換体として用いる場合には非特異吸着を生ずる等の問題があった。

本発明は上述の欠点を解決し、全pH領域において安定であり、強度が高く、所望のスルホン基を有するイオン交換樹脂、クロマトグラフィー用担体に好適な粒状多孔質キトサン誘導体を容易に得ることを目的としてなされた。

【課題を解決するための手段】

本発明は、低分子量キトサンを酸性水溶液に溶

解し、該溶液を塩基性溶液中に落下、凝固させた粒状多孔質キトサンを、無水酢酸によりアセチル化後、ジエポキシで架橋し、次いでN,N'-ジメチルホルムアミド中においてN,N'-ジメチルホルムアミド-三酸化イオウ複合体によりスルホン化することを特徴とするスルホン基を有する粒状多孔質キトサン誘導体を製造する方法である。

本発明の粒状多孔質キトサンは、平均分子量10,000~230,000の低分子化キトサンを用いる。この低分子化キトサンを酢酸、ジクロル酢酸、蟻酸等の単独或いは混合物に溶解して2~10%の水溶液となるように調整する。該キトサン水溶液を水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、アンモニア、エチレンジアミン等のアルカリ性物質を含む塩基性水溶液中に0.15mmφ孔径のノズルより圧力下で落下させると凝固、再生し粒状となる。得られた粒状体を充分水洗し粒状多孔質キトサンを得る。尚、塩基性水溶液中にメタノール、エタノール等のアルコール類を併用する事も可能である。

上記のようにして得た粒状多孔質キトサンをアセチル化するため、これを無水酢酸と反応させて脱アセチル化度を10%以下、好ましくは5%以下とする。アセチル化を行う際の有機溶媒は無水酢酸や反応生成物に対して不活性であり、アセチル化の反応に対し何ら影響を与えない不活性溶媒であればよく、例えばN,N'-ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ベンゼン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール、n-ブタノール等を単独又は混合して使用できる。尚、この時の脱アセチル化度が10%を越えると遊離のアミノ基がスルホン化後も多く残存してしまうため、陽イオン交換樹脂として用いる場合には、非特異吸着の問題を生じるので、脱アセチル化度は10%以下、好ましくは5%以下である事が望ましい。

このようにして得られた脱アセチル化度が10%以下の粒状多孔質キトサンに架橋剤としてエピクロルヒドリン、エチレングリコールジグリシジルエーテル、ポリエチレングリコールジグリシジルエーテルなどのジエポキシを用い、脱アセチル化

した粒状多孔質キトサンの水酸基と反応させる方法がとられる。その他にもヘキサメチレンジイソシアネート、ジフェニルメタン-4,4'-ジイソシアネート、ジカルボン酸ハロゲン化物等を使用する方法があるが、エーテル結合により架橋されるため化学的に非常に安定である点、架橋後非常に高強度の担体を得られる点、架橋方法が簡便である点からエピクロルヒドリン、エチレングリコールジグリシジルエーテル、ポリエチレングリコールジグリシジルエーテル等のジエポキシを用いるのが最適である。一方スルホン化剤としてはN,N'-ジメチルホルムアミド中に三酸化イオウを滴下して得られるN,N'-ジメチルホルムアミド-三酸化イオウ複合体を用いる。その他にピリジン中クロルスルホン酸を使用する方法、ジクロルエタン中クロルスルホン酸を使用する方法、N,N'-ジメチルアニリン-無水硫酸複合体を使用する方法、無水亜硫酸と無水硫酸の混合物を使用する方法、硫酸とクロルスルホン酸の混合物を使用する方法等が考えられるが、スルホン化剤が長期間安定に

保存できる点、スルホン基導入量の調節が容易に行え、所定の導入量の担体を再現性よく得られる点、反応条件が温和であり、常温で反応が速やかに進行する点からN,N'-ジメチルホルムアミド-三酸化イオウ複合体を使用する方法が最も好ましい。この時、N,N'-ジメチルホルムアミド-三酸化イオウ複合体の添加量により、所望のスルホン基を必要に応じて導入する事ができる反応温度は20~60℃であり、担体の劣化を抑制するためには40℃以下で反応させる事が好ましい。反応時間は反応温度により1時間~12時間の範囲で任意に選択する。反応が終了しスルホン化された粒状多孔質キトサン誘導体は1N水酸化ナトリウム溶液で中和後充分水洗を行い、スルホン基を有する粒状多孔質キトサン誘導体を得る。

【実施例】

以下、本発明を実施例により詳細に説明するが、本発明は実施例記載の範囲に限定されるものではない。また、スルホン基を有する粒状多孔質キトサン誘導体の陽イオン交換容量(中性塩分解能)、

キトサン酢酸水溶液の粘度、みかけの弾性率は下記のようにして求めた。

<陽イオン交換容量>

予め正確に膨潤体積を測定した試料をカラムに充填し、約1N硝酸をSV50で通液する。純水で流出液のpHが中性を示すまでSV100で通液し、次に約1Nの塩化ナトリウム水溶液をSV50で通液する。この時流出液はメスフラスコで正確に1ℓ調りとする。

このうちの50mlをフェノールフタレインを指示薬として1/10 N-水酸化ナトリウムで滴定を行い、次式から陽イオン交換容量(CIV)を求めた。

$$CIV(\mu eq/ml) = \frac{a \times f \times \frac{1}{10} \times \frac{1000}{50} \times 1000}{V}$$

a: 試験液50mlを中和するのに要した1/10 N水酸化ナトリウム量(ml)

f: 1/10 N水酸化ナトリウム溶液の力価

V: 試料の湿潤体積(ml)

<粘度>

回転円筒形粘度計を用い20℃にて測定した。

<みかけの弾性率>

レオメーターNRH-2010J-CW(不動工業株式会社製)により直径3.5mm、深さ2mmの穴に濾紙上で水を除去した試料を詰め、直径3.0mmの円柱状の棒で2cm/minの速さで圧縮し、圧縮応力曲線を求め、該10%変形点での接線の傾きから求めた。

実施例1.

脱アセチル化度78%のキトサン65gを3.25%酢酸水溶液935gに溶解した。この時の粘度は2.300cpであった。該溶液を8%水酸化ナトリウム、20%エタノール、74%の水からなる混合溶液中に0.15mmφの孔径のノズルから落下し、キトサンを粒状に凝固再生させた後、中性になるまで水洗し、平均粒径0.3mmφの粒状多孔質キトサン0.8ℓを得た。この粒状多孔質キトサン100ml(湿潤状態)をエタノール中12.4gの無水酢酸と24時間室温で反応後、1N-水酸化ナトリウム水溶液で1時間処理し、脱アセチル化度5%の粒状多孔質キトサン80mlを得た。

こうして得られた脱アセチル化度5%の粒状多

特開平2-229832(4)

孔質キトサン80 ml (湿潤状態)を、1,4-ジオキササンで洗浄し、1.5gのエピクロルヒドリン 8 ml の1N-水酸化カリウム水溶液を加え室温で16時間反応させた後、更に80 $^{\circ}\text{C}$ で1時間反応させて架橋させた。水洗後N,N'-ジメチルホルムアミドで洗浄後N,N'-ジメチルホルムアミド 1 l 中に三酸化イオウ80gを加えたN,N'-ジメチルホルムアミド-三酸化イオウ複合体18 ml を含むN,N'-ジメチルホルムアミド溶液80 ml を加え、室温で4時間反応させ、N,O-スルホン化を行った。反応終了後冷却しながら1N-水酸化ナトリウム水溶液で中和後充分水洗し、スルホン基を有する粒状多孔質キトサン誘導体46 ml を得た。このものの陽イオン交換容量は80.0 $\mu\text{eq}/\text{ml}$ 、みかけの弾性率は $3.2 \times 10^6 \text{ dyn}/\text{cm}^2$ であった。ここでスルホン化する際に加えるN,N'-ジメチルホルムアミド-三酸化イオウ複合体量を18 ml から20 ml に変え、同一操作で3つの試料を得た。3つの試料について夫々の陽イオン交換容量を測定したところ、105.0 $\mu\text{eq}/\text{ml}$ 、100.8 $\mu\text{eq}/\text{ml}$ 、102.6 $\mu\text{eq}/\text{ml}$ であり、極めて

1N-水酸化ナトリウム水溶液で中和後充分水洗し、スルホン基を有する粒状多孔質キトサン誘導体27 ml を得た。このものの陽イオン交換容量は120.5 $\mu\text{eq}/\text{ml}$ 、みかけの弾性率は $3.0 \times 10^6 \text{ dyn}/\text{cm}^2$ であった。またこのスルホン基を有する粒状多孔質キトサンを0.1N酢酸水溶液及び0.1N水酸化ナトリウム水溶液に懸濁しても溶解する事なく全pH領域で安定な担体であった。

また、上記のようにして得られた架橋反応後の粒状多孔質キトサン誘導体をスルホン化する際加えるN,N'-ジメチルホルムアミド-三酸化イオウ複合体量を、4 ml 、6 ml 、8 ml 、12 ml 、16 ml と夫々変えてスルホン化を行ったところ、得られたスルホン基を有する粒状多孔質キトサン誘導体の陽イオン交換容量は、夫々29.2 $\mu\text{eq}/\text{ml}$ 、71.3 $\mu\text{eq}/\text{ml}$ 、151.0 $\mu\text{eq}/\text{ml}$ 、228.9 $\mu\text{eq}/\text{ml}$ 、310.0 $\mu\text{eq}/\text{ml}$ で、それらのみかけの弾性率が夫々 $3.0 \times 10^6 \text{ dyn}/\text{cm}^2$ 、 $3.0 \times 10^6 \text{ dyn}/\text{cm}^2$ 、 $2.8 \times 10^6 \text{ dyn}/\text{cm}^2$ 、 $2.7 \times 10^6 \text{ dyn}/\text{cm}^2$ 、 $2.6 \times 10^6 \text{ dyn}/\text{cm}^2$ であった。

再現性のよいスルホン基を有する粒状多孔質キトサンが得られることが明らかであった。得られた計4種のスルホン基を有する粒状多孔質キトサンを、0.1N酢酸水溶液及び0.1N水酸化ナトリウム水溶液に懸濁しても全く溶解することがなく、全pH領域で安定なスルホン基を有する粒状多孔質キトサン誘導体であった。

実施例2.

実施例1と同様にして脱アセチル化度5%の粒状多孔質キトサンを得、その50 ml (湿潤状態)を1,4-ジオキササンで洗浄し、1.76gのエチレングリコールジグリシルエーテル、5 ml の1N-水酸化カリウム溶液を加え室温で16時間反応させた後、更に80 $^{\circ}\text{C}$ で1時間反応させ架橋させた。水洗後N,N'-ジメチルホルムアミドで洗浄しN,N'-ジメチルホルムアミド 1 l 中に三酸化イオウ80gを加えたN,N'-ジメチルホルムアミド三酸化イオウ複合体10 ml を含むN,N'-ジメチルホルムアミド溶液50 ml を加えて室温で4時間反応させ、N,O-スルホン化を行った。反応終了後、冷却しながら1N

上記のN,N'-ジメチルホルムアミド-三酸化イオウ複合体の添加量と得られた粒状多孔質キトサン誘導体の陽イオン交換容量の関係を第1図に示した。このことからスルホン化剤の量を変える事でスルホン基導入量を任意に変える事ができ、加えてスルホン基が高導入量となった際にも担体強度があまり低下していないことが判明した。

比較例1.

実施例1と同様にして得られた粒状多孔質キトサン50 ml (湿潤状態)に2.1gのヘキサメチレンジイソシアネートを加え、N,N'-ジメチルホルムアミド中室温で1時間反応、架橋させた。N,N'-ジメチルホルムアミドで洗浄後、無水ピリジンで洗浄した。これに氷冷した無水ピリジン 120 ml に夫々3.40 ml 、3.25 ml 、4.55 ml のクロルスルホン酸を滴下したピリジン-クロルスルホン酸複合体を含む溶液を加え、沸騰湯浴中1時間反応しN,O-スルホン化を行った。反応終了後1N水酸化ナトリウム 500 ml を加えエタノールで洗浄し、スルホン基を有する粒状多孔質キトサンを得た。

このものの陽イオン交換容量は夫々 $28.8 \mu\text{eq}/\text{ml}$, $72.6 \mu\text{eq}/\text{ml}$, $150 \mu\text{eq}/\text{ml}$ 、みかけの弾性率は夫々 $1.3 \times 10^6 \text{ dyn}/\text{cm}$, $1.3 \times 10^6 \text{ dyn}/\text{cm}$, $1.0 \times 10^6 \text{ dyn}/\text{cm}$ であった。即ち実施例2に示した如く本発明の方法によるスルホン基を有する粒状多孔質キトサン誘導体は、比較例1で得られたものに較べて強度的に2.3～2.8倍の性能を有する事が明らかである。

比較例2.

比較例1で示したスルホン化法において無水ピリジン 120ml に対して加えるクロルスルホン酸量を 3ml, 3.5ml, 4ml, 4.5ml と変えてスルホン化を行ったところ、得られたものの陽イオン交換容量は夫々 $26.5 \mu\text{eq}/\text{ml}$, $0 \mu\text{eq}/\text{ml}$, $92.5 \mu\text{eq}/\text{ml}$, $98.2 \mu\text{eq}/\text{ml}$ で、その結果を第2図に示した。またクロルスルホン酸量を 5ml に変えて同一操作で3つの試料を得た。この陽イオン交換容量は夫々 $180.0 \mu\text{eq}/\text{ml}$, $65.3 \mu\text{eq}/\text{ml}$, $98.2 \mu\text{eq}/\text{ml}$ であり再現性に乏しかった。この結果、比較例1のスルホン化法においてはスルホン化量を変

えても所望の陽イオン交換容量の多孔質粒状キトサン誘導体を得ることは容易でないことが明らかである。

【発明の効果】

本発明によって得られるスルホン基を有する粒状多孔質キトサン誘導体は全pH領域においても安定であり、イオン交換樹脂、クロマトグラフィー用担体として好適な強い強度を持つものである。

本発明のスルホン基を有する粒状多孔質キトサン誘導体は、実施例及び比較例の記載から明らかに、従来のスルホン化法で得られたものに較べて全pH域で安定であるばかりでなく、強度的に2～3倍の性能を有するものである。更に本発明方法においてはスルホン化剤の使用量を変えることにより、スルホン基導入量を再現性良く任意に調整でき、所望の陽イオン交換容量を有する多孔質粒状キトサン誘導体を製造することができる。

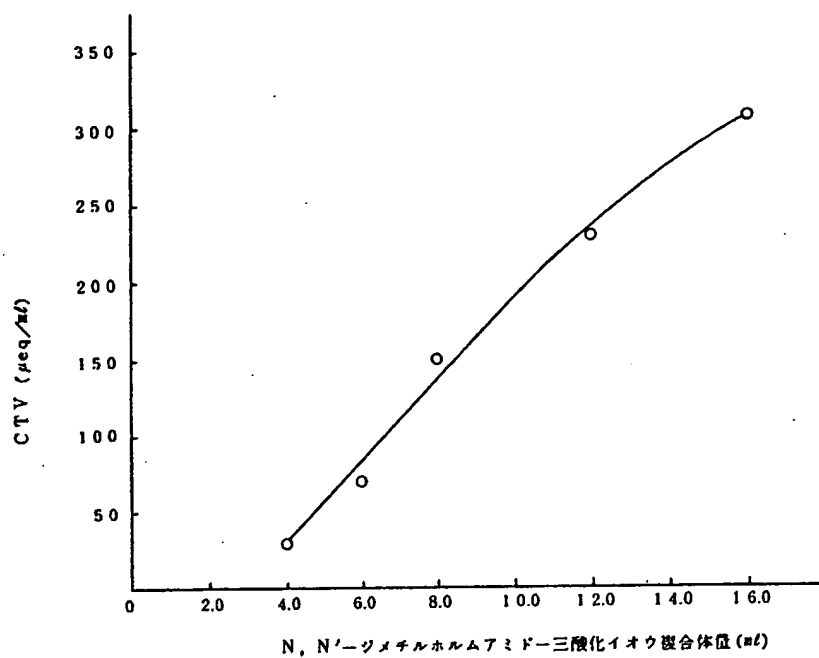
4. 図面の簡単な説明

第1図は、本発明の実施例2におけるスルホン化剤量と陽イオン交換容量との関係を示すグラフ、

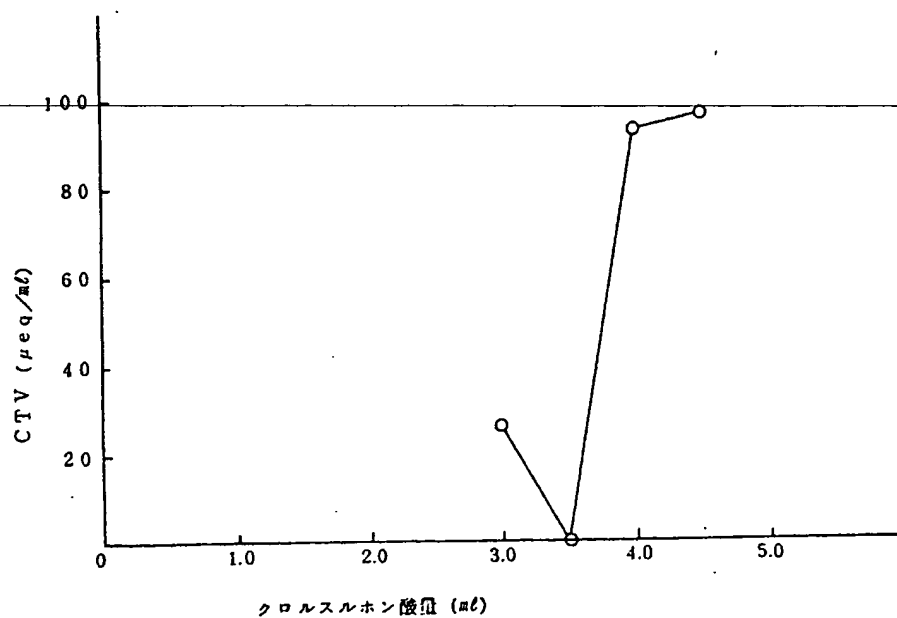
第2図は、比較例2におけるスルホン化剤量と陽イオン交換容量との関係を示すグラフである。

特許出願人 富士紡績株式会社
代理人 弁理士 大野克躬
代理人 弁理士 大野令子

第 1 図



第 2 図



THIS PAGE BLANK (USPTO)